

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

ALTERACIONES EN LA FUNCION RENAL EN NIÑOS
TRATADOS CON AMINOGLUCOSIDOS

(Estudio prospectivo de 80 pacientes tratados con
Aminoglucósidos en los departamentos de Pediatría
del Hospital General San Juan de Dios y Hospital
Departamental de Amatitlán, durante Marzo y Abril
de 1984)

TESIS

Presentada a la Junta Directiva de la
Facultad de Ciencias Médicas de la
Universidad de San Carlos de Guatemala

P O R

ALFREDO REGO VILLEGAS

En el acto de su investidura de:

MEDICO Y CIRUJANO

Guatemala, Mayo de 1984

PLAN DE TESIS

- I. INTRODUCCION
- II. DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA
- III. REVISION BIBLIOGRAFICA
- IV. MATERIALES Y METODOS
- V. PRESENTACION DE RESULTADOS
- VI. ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS
- VII. CONCLUSIONES
- VIII. RECOMENDACIONES
- IX. RESUMEN
- X. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

INTRODUCCION

A pesar de sus bien conocidos efectos nefrotóxicos y ototóxicos, el de los Aminoglucósidos se ha venido incrementando enormemente en los últimos años. En mayor o en menor grado, todos los Aminoglucósidos tienen la capacidad de producir daño renal por medio del mismo mecanismo fisiopatológico. Los Aminoglucósidos más usados en nuestro medio, el Sulfato de Gentamicina, el Sulfato de Sisomicina, el Sulfato de Amikacina y el Sulfato de Kanamicina poseen un potencial nefrotóxico similar, que va desde 2 a 30% según estudios extranjeros (1,20). Para evitar este daño renal, todos los pacientes con tratamiento Aminoglucósido deberían de ser controlados con pruebas seriadas de función renal, sin embargo, esto casi nunca se lleva a cabo.

En nuestro medio, la determinación de Creatinina Sérica ha sido el método más usado para el control de estos pacientes, sin embargo, ésta se ha vuelto rara debido a lesión Glomerular, segundo cambio en la fisiopatología del daño renal por Aminoglucósidos. Se ha comprobado que inicialmente ocurre daño renal bular y secundario a esto aparecen alteraciones que pueden ser fácilmente detectadas por laboratorio; dentro de éstas, la Proteinuria, la Glucosuria y la Cilindrouria son de fácil y accesible determinación y podrían buscarse antes que la elevación de la creatinina sérica. (5)

Este trabajo fue realizado con el objeto de determinar, en pacientes pediátricos tratados con Aminoglucósidos, en qué momento del tratamiento y qué frecuencia aparecen alteraciones en un examen simple de orina buscando Proteinuria, Glucosuria y/o Cilindrouria; y también en qué momento del tratamiento se altera la Creatinina sérica y así poder establecer un método de control más fácil y de rápido acceso al médico para el control de pacientes tratados con Aminoglucósidos, usando pruebas sencillas de laboratorio.

Fueron estudiados 80 pacientes tomados en forma sistemática, de ambos sexos entre las edades de dos meses a doce años y que estuvieran bajo tratamiento Aminoglucósido. A cada uno de estos pacientes se les tomaron exámenes seriados de Orina y Creatinina Sérica durante los primeros siete días de tratamiento, encontrando que de los 80 pacientes estudiados, 26 pacientes (32.5%) presentaron alteración en el examen de orina; de estos 26 pacientes, 23 (88.5%) presentaron proteinuria al quinto día de tratamiento, 2 pts. (7.7%) al séptimo día de tratamiento y solamente 1 pte. (3.8%) al tercer día de tratamiento. Los 26 pacientes presentaron Cilindrouria 50% al quinto día de tratamiento.

50% al séptimo día. Ninguno de los pacientes presentó Glucosuria.

Se encontró alteración en la Creatinina Sérica en 22 pacientes (27.50%); de estos, 21 pacientes (95%) presentaron alteración en el séptimo día de tratamiento con un promedio de elevación de 0.5 mg/dl arriba del valor inicial; observamos entonces que el primer cambio ocurrido fue Proteinuria que aparece al quinto día de tratamiento, seguido de Cilindrouria con igual posibilidad de encontrarse al quinto o séptimo día y por último elevación de la Creatinina Sérica al séptimo día de tratamiento.

El análisis estadístico usado fue Análisis de Varianza y Covarianza para medidas repetidas y análisis de Tablas Cruzadas con Chi Cuadrado, demostrándose que sí existe una correlación entre tiempo de tratamiento y alteraciones en Creatinina Sérica y apareamiento de Proteinuria y Cilindrouria.

DEFINICION Y ANALISIS DEL PROBLEMA

Sabiendo que los Aminoglucósidos son drogas potencialmente nefrotóxicas y que los pacientes tratados con estas drogas necesitan tener control de su función renal durante el tratamiento, se estudió un grupo de pacientes pediátricos en busca de alteraciones de su función renal determinadas por pruebas sencillas de laboratorio que puedan ser fácilmente accesibles al médico. Las pruebas mencionadas consistieron en Proteinuria y/o Glucosuria (por medio de cinta reactiva para urianálisis simple), determinación de cilindros granulosos en orina (por medio de examen microscópico de sedimento urinario), y elevación de la Creatinina Sérica, tratando de determinar en qué momento, en qué orden y con qué frecuencia se alteran durante el tratamiento. De esta forma se puede establecer un método fácil y rápido de seguimiento para los pacientes bajo tratamiento Aminoglucósido.

Se descartaron las posibles causas que pudieran comprometer la función renal del paciente durante el tratamiento. Se excluyeron de la investigación aquellos pacientes con antecedentes de daño renal previo o historia de uso previo de Aminoglucósidos u otras drogas nefrotóxicas, uso combinado de otras drogas nefrotóxicas o que potencialicen el efecto tóxico de los aminoglucósidos, durante el período de estudio, estados patológicos que de alguna manera pudieran comprometer la función renal al momento del tratamiento (sepsis, deshidratación, DPC III, problemas hematológicos crónicos, etc.); y pacientes bajo tratamiento por patología renal o del tracto urinario.

REVISION BIBLIOGRAFICA

Los Aminoglucósidos son un grupo de agentes antimicrobianos bien definido, en el que se encuentran todas aquellas drogas que contienen o que están compuestas de Aminoazúcares fijadas a los enlaces glucosídicos de un núcleo de Hexosa o Aminociclitol que puede ser Estreptidina como en el caso de la Estreptomina o bien puede ser 2-Desoxiestreptidina encontrado en todos los demás Aminoglucósidos, principalmente los afines a la Gentamicina (26, 29).

Los Aminoglucósidos son antibióticos rápidamente bactericidas, su acción sobre las bacterias depende de la inhibición irreversible de la síntesis proteica (29, 30). Estos antibióticos actúan directamente en el Ribosoma bacteriano, principalmente en la Sub-unidad 30S, aunque algunos de éstos lo hacen también sobre algunos lugares de la Sub-unidad 50S; los aminoglucósidos llegan al ribosoma atravesando la membrana celular por un proceso activo de transporte de electrones, la fosforilación oxidativa y la participación de quinonas respiratorias situadas en la membrana celular. En el ribosoma inactivan las síntesis proteica y disminuyen la fidelidad de la traducción del código genético de la célula, incorporando aminoácidos equivocados en la cadena polipeptídica. (26, 29).

Se ha comprobado que la actividad del medicamento depende de la integridad del mecanismo de transporte para su acumulación dentro de la célula (4,9, 26, 29). La actividad antimicrobiana de los aminoglucósidos es principalmente dirigida contra agentes Aeróbicos Gram-negativos (8, 26, 29). Son muy poco activos contra bacterias anaeróbicas o bacterias facultativas en condiciones anaeróbicas como en el caso de un absceso, ésto se debe a que para que el medicamento sea activo debe acumularse dentro de la célula para lo cual el mecanismo de transporte a través de la membrana debe estar intacto, para lo que se necesitan grandes cantidades de O_2 (29). Su acción contra bacterias gram-positivas es bastante limitada, por lo que cuando se usa para el tratamiento de éstas, se hace en combinación con otros antibióticos. (26, 29, 36).

Los aminoglucósidos fueron descubiertos en la búsqueda de agentes eficaces contra infecciones producidas por gram-negativos; el primero de estos antibióticos fue la Estreptomina, aislada del Streptomyces Griseus e introducido en la práctica clínica en 1944. El uso de este nuevo medicamento fue rápidamente limitado por el apareamiento de bacterias resistentes y por el desarrollo de efectos tóxicos, principalmente sobre el VIII par craneal. Este hecho moti-

vó la investigación de nuevos agentes que tuvieran menos efectos tóxicos. En el año de 1949 fue aislada el Sulfato de Neomicina del Streptomyces Fradie; el uso sistemático de este medicamento mostró un poder nefrotóxico, incluso hasta el momento se considera el aminoglucósido más nefrotóxico, por lo que su uso se ha reducido a preparaciones de uso tópico (26, 29). En 1957 un nuevo aminoglucósido fue introducido en la práctica clínica, el Sulfato de Kanamicina, derivado del Streptomyces Kanamycetus. Esta fue ampliamente utilizada en el tratamiento de infecciones graves producidas por gram-negativos. Aunque en menor grado el Sulfato de Kanamicina también mostró tener efectos tóxicos, principalmente nefrotóxicos, pero aún así fue ampliamente utilizada hasta ser parcialmente reemplazada por el Sulfato de Gentamicina, agente derivado de la Micromonospora Purpurea e introducida en la práctica clínica en el año 1964. El Sulfato de Gentamicina a pesar de que ha mostrado tener graves efectos tóxicos, ha sido hasta ahora el aminoglucósido más usado en la práctica clínica para el tratamiento de infecciones producidas por microorganismos gram-negativos (20,26,19). En la década de los 70's un nuevo grupo de aminoglucósidos fue introducido en la práctica; dentro de éstos es Sulfato de Tobramicina de características muy similares a la gentamicina y que incluso ha mostrado en algunos estudios tener efectos nefrotóxicos menores que la gentamicina (29,21,41) o iguales a la gentamicina (19,23,24,28). Otro de estos aminoglucósidos, el Sulfato de Amikacina, producto semisintético derivado de la Kanamicina, igualmente efectivo contra infecciones por gram negativos y con potencial nefrotóxico parecido a la gentamicina (16,20,33,34,42). Otros aminoglucósidos como la Sisomicina, Dibekacina, todos de la misma familia que la gentamicina, han sido introducidos más recientemente en busca de agentes menos nefrotóxicos que la gentamicina; varios estudios realizados en modelos animales, en efecto han reportado menor nefrotoxicidad (23,29,45), aunque se ha visto que su comportamiento en humanos es muy similar a la gentamicina (13,34,38).

Debido a su eficacia, el uso de los aminoglucósidos se ha incrementado notablemente en los últimos años, tanto en pediatría como en el tratamiento del paciente adulto. Kunin, en un estudio realizado en 1980, calculó que para ese año cerca de 3.2 millones de pacientes norteamericanos eran tratados con algún aminoglucósido (21). Como mencionamos anteriormente el uso de los aminoglucósidos se ha limitado exclusivamente al tratamiento de infecciones producidas por gram-negativos.

A pesar de su eficacia clínica, la mayor limitación para el uso de los aminoglucósidos es su toxicidad. Ototoxicidad y Nefrotoxicidad han sido bien documentadas desde el descubrimiento de estos antibióticos. En diferente intensidad estos efectos tóxicos son compartidos por todos los aminoglucósidos (19,26,27, 29).

Debido a la severidad de estos efectos tóxicos, la búsqueda de su patogenia y de sus manifestaciones han sido motivo de estudio para muchos investigadores.

Después de su administración, los aminoglucósidos son excretados casi enteramente por filtración glomerular (4,8,10,14,26,29); aproximadamente 50%-60% de la dosis inicial es excretada en 24 horas. Una gran diferencia entre la aclaración del medicamento y la aclaración simultánea de creatinina (aproximadamente 1/3), sugieren la posibilidad de que exista cierto grado de Resorción Tubular del medicamento (4,8,26,29). El medicamento se distribuye rápidamente en el espacio extracelular, el volumen de distribución del medicamento es igual al volumen de fluido extracelular que constituye aproximadamente 25% del peso corporal total; solamente un 10% de la droga se encuentra fijada a paroteína, por lo que es fácilmente removida por Hemodiálisis (15, 29). Después de su administración, grandes dosis del medicamento se han encontrado acumuladas en el parénquima renal y en orina (4,9,10,14,25,26,29). Esta acumulación depende del transporte activo del medicamento a través de la superficie de las células apicales y basolaterales de la corteza; sin embargo, la mayor acumulación del medicamento ocurre en la superficie apical del epitelio del túbulo proximal, por un proceso que parece ser Pinositosis (4,9), proceso que ocurre en gran parte después de que el medicamento es reabsorbido por el túbulo. Se ha comprobado que el daño renal que los aminoglucósidos producen es compatible histológicamente con Necrosis Tubular Proximal Aguda (4, 9, 22, 24, 29). Varios mecanismos han sido demostrados en la patogenia del daño celular tóxico de estos medicamentos. Los aminoglucósidos después de penetrar la membrana celular por transporte activo, se acumulan dentro de los lisosomas y mitocondrias, produciendo disfunción celular y necrosis por varios mecanismos que incluyen:

- 1) Interferencia con la ATPasa del Na y K, una enzima localizada en la membrana basolateral de la célula renal, la cual mantiene el balance electrolítico dentro de la célula, por lo que al inhibirse, la célula se hincha y se destruye. Hallazgo encontrado por Williams en 1981 usan

do ratas como modelos en una investigación de la nefrotoxicidad de la gentamicina; cambio que es común al de otros aminoglucósidos y que se ha demostrado es el primer cambio ocurrido en la patogenia de la nefrotoxicidad (4, 9, 46).

- 2) Disturbios en la fosforilación oxidativa de la mitocondria lo que produce disfunción celular (4, 9, 29).
- 3) Disminución en la actividad de fosfolipasas (4, 9).

Los cambios de necrosis son obvios en la parte contorneada del túbulo proximal, encontrándose cambios histológicos que le son característicos, tales como la aparición de Cistosegrosomas, que son cuerpos lisosomas modificados que contienen inclusiones mieloides de estructuras membranosas dentro del citoplasma de las células del epitelio tubular (4,9,21,46,47). Otro hallazgo histológico común es la degeneración hialina de las células tubulares (4,9).

Los aminoglucósidos inicialmente inducen mal funcionamiento tubular secundario a la necrosis celular que ocurre en el túbulo, este mal funcionamiento se manifiesta por: 1) Enzimuria, secundaria principalmente a la destrucción de mitocondrias y lisosomas celulares; las enzimas encontradas en orina son principalmente B-D galactosidasa, Alfa-L-Fucosidasa, B-D-N-Acetil-Glucosaminidasa, Lisosima (4,7,9,19,21,24,31,43); 2) Glucosuria, debido a que ocurre una franca disminución de la resorción tubular de glucosa y fosfato secundaria al daño tubular (4,9,17); 3) Disminución en la osmolaridad urinaria, la cual se ha comprobado se debe a una respuesta de resistencia renal al efecto de la hormona antidiurética (4,9,23,24,34); 4) Aparecimiento de cilindros granulosos en la orina (4,9,29,34,37), los cuales se forman en el epitelio tubular secundario a la acumulación de células dañadas dentro de una matriz proteica (9,18); 5) Cambios en la función excretoria del Na y K (4,9); 6) Proteinuria, secundaria al escape de proteínas a través del túbulo dañado (1,2,4,9,18,29). El segundo cambio observado en la función renal es una franca disminución en la filtración glomerular (1,2,4,9,23,24,26,29) esta disminución en la filtración glomerular es debido principalmente a una disminución del coeficiente de ultrafiltración glomerular (4,9,10) y secundario al daño del epitelio glomerular, el cual es igual al que se produce en el tubo, hecho comprobado por Krats en 1980, demostrando que los aminoglucósidos producen daño al epitelio tanto glomerular como tubular. Este autor concluyó que el progresivo deterioro de la filtración glomerular hace aumen-

tar la concentración del medicamento y por consiguiente mayor daño renal el cual continúa agravándose mientras el medicamento no sea omitido (9,10,25,29). Esta disminución en la filtración glomerular se manifiesta principalmente por la disminución de la aclaramiento renal de la creatinina, aumento en los valores de Creatinina y Nitrógeno de Urea en plasma; pruebas que aún continúan siendo las más usadas como parámetro de control de los pacientes tratados con aminoglucósidos en la evaluación de su función renal (4,9,21,23,24,29,45,46). Tomando en cuenta estos parámetros, varias definiciones de nefrotoxicidad han sido dadas en función de la creatinina sérica: 1) Aumento de 0.3 mg/dl en la creatinina sérica, por arriba del valor inicial si la función renal es normal y 0.5 mg/dl por arriba del valor inicial si existe evidencia de daño renal previo. 2) Aumento de 0.4 mg/dl en la creatinina sérica, por arriba del valor inicial, si la función renal es normal (12,43). 3) Aumento de 0.5 mg/dl en la creatinina sérica por arriba del valor inicial, si la función renal es normal y de 1.0 mg/dl con evidencia de daño renal previo (19). 4) Aumento de 1/3 arriba del valor inicial de creatinina sérica (32). También se han dado algunos parámetros para evaluar nefrotoxicidad según alteraciones secundarias a daño tubular: 1) Aparición de Enzímia durante el tratamiento en pacientes en quienes el examen de orina era normal (7,18,33). 2) Aparición de Cilindruria durante el tratamiento en pacientes en quienes el examen de orina inicial era normal (23,24). El intervalo de tiempo del apareamiento de alteraciones en la Creatinina Sérica y nitrógeno de Urea en pacientes que desarrollan nefrotoxicidad se ha calculado en 3 - 10 días, con un promedio de 5 - 7 días después de iniciado el tratamiento (9,11,13,22,29). Sin embargo, ya que el daño inicial ocurre a nivel tubular, sería de esperarse que los primeros cambios ocurridos fueran manifestación de este último, es perando encontrar por lo menos cilindruria y/o enzímia en exámenes seriados de orina (28), aunque el tiempo de apareamiento de los cambios secundarios a lesión tubular no han sido determinados. McCracken en el año de 1978 describió el apareamiento de algunas de estas alteraciones, diciendo que la nefrotoxicidad secundaria a Kanamicina se manifestaba por Proteinuria seguida de Hematuria, Cilindruria y disminución en la aclaramiento renal y finalmente retención nitrogenada; rara vez se presentaba hematuria en pacientes tratados con Gentamicina, pero en general estos cambios eran comunes a todos los aminoglucósidos (30). Sin embargo, este autor no describió el comportamiento de dichas alteraciones ni en qué momento del tratamiento se espera su alteración. (30).

El poder nefrotóxico de los aminoglucósidos ha sido ampliamente estudiado en modelos animales y humanos. Un grupo bastante parecido en lo que a nefrotoxicidad se refiere lo componen el Sulfato de Netilmicina y el Sulfato de Tobramicina con un rango de nefrotoxicidad de 2-20%, seguido de otro grupo compuesto por el Sulfato de Sisomicina, Sulfato de Amikacina, Sulfato de Kanamicina y Sulfato de Dibekacina, cuyo potencial nefrotóxico es muy similar al del Sulfato de Gentamicina, con un rango de 2-30% (1,2,11,14,20,27,28,30,34,35,40,43). Las amplias diferencias en el poder nefrotóxico de los diferentes aminoglucósidos ha motivado estudios en busca del porqué algunos pacientes son más susceptibles a presentar nefrotoxicidad con uno u otro aminoglucósido. La acumulación del medicamento en el parénquima renal, es el factor que más frecuentemente se ha relacionado con el efecto tóxico de estos medicamentos, sugiriendo que entre más medicamentos se acumule, más efecto tóxico (4,10,23,29,40,42). Jusko y Schentag en 1978, en pacientes tratados con sulfato de gentamicina a dosis usuales, encontraron que algunos de los pacientes que presentaron daño renal, presentaron altas concentraciones del medicamento en plasma y en el parénquima renal, incluso después de una sola dosis (la inicial) sugiriendo que algunos pacientes de alguna manera están predispuestos a tener grandes acúmulos del medicamento y que muchos de éstos, aunque no todos, más tarde desarrollan daño renal (4,29,38,39). Otro hallazgo importante es que en los pacientes que desarrollan nefrotoxicidad, la vida media del medicamento en plasma y en el parénquima renal, está bastante aumentada (4,14,23,25,29) por lo que algunos toman como parámetro el nivel del medicamento en plasma para predecir que paciente presentará daño renal. A pesar de estos hallazgos, otros autores en estudios similares, han encontrado que la acumulación del medicamento en el plasma y en el parénquima renal no guarda ninguna relación con su poder nefrotóxico, ya que han encontrado incluso en estudios post mortem, grandes acúmulos de la droga en el riñón que por lo demás era completamente normal (15,24,29,34). En general no se ha logrado determinar si los pacientes que desarrollan nefrotoxicidad presentan algún factor que los predisponga a esto. Varios factores han sido determinados como agravantes de los efectos nefrotóxicos de los aminoglucósidos, entre ellos: pacientes con cualquier alteración renal previa al inicio del tratamiento aminoglucósido (29,35,44,48), pacientes en quienes se administraron aminoglucósidos en un período menor de dos meses antes del tratamiento actual o que se les haya tratado con alguna otra droga nefrotóxica (14,29,44,45), pacientes con Leucemia o Anemia severa (29), pacientes con enfermedades debilitantes (29,34), edad avanzada (10,35,

45), pacientes con alcalosis o acidosis (10,27), dieta pobre en sodio (10,23), deshidratación (10,35), uso combinado de otras drogas como diuréticos de asa, Metoxiflurano, Anfotericina B, Clindamicina, Meticilina, Cefalosporinas como la Cefaloridina y Cefalotina (4,6,9,10,29,30,36,45). Cierta resistencia hacia el desarrollo de nefrotoxicidad se ha visto en pacientes neonatos, hecho que se ha relacionado a la diferencia de flujos, principalmente glomerular, que evitaría el mayor acúmulo del medicamento en el parénquima renal del neonato y mejorando la aclaramiento del medicamento, hecho aún no comprobado. Cowan en un estudio realizado en perros recién nacidos, tratados con sulfato de Gentamicina, encontró efectos tóxicos iguales a los encontrados en el grupo control de perros adultos (10,12). Se ha comprobado que el sexo no está relacionado con el desarrollo de nefrotoxicidad (5). Para la recuperación del daño renal que ocurre, se necesita la omisión del medicamento o al menos la modificación de la dosis según la capacidad de función renal de cada paciente en particular. Se ha calculado que la reepitelización del túbulo dañado ocurre en el transcurso de uno a dos meses después de omitido el medicamento. Los valores de creatinina sérica, se espera que regresen a lo normal en un período de tiempo que puede oscilar entre 11-120 días después de omitido el medicamento (9,30,39).

Debido al peligro tóxico secundario al uso de Aminoglucósidos, se recomienda hacer controles periódicos de la función renal para detectar efectos tóxicos de la droga lo antes posible, ya sea para omitirla o para modificar su dosis, esto es particularmente importante en pacientes en quienes se sabe ya existe un daño renal previo (30).

MATERIALES Y METODOS

Todos los pacientes hospitalizados en los departamentos de Pediatría de los Hospitales General San Juan de Dios y Amatitlán, comprendidos en las edades de dos meses a doce años, y que estuvieran siendo tratados con alguno de los siguientes Aminoglucósidos: Sulfato de Gentamicina, Sulfato de Sisomicina, Sulfato de Amikacina o Sulfato de Kanamicina, fueron candidatos para el presente estudio. Se excluyeron del trabajo los siguientes pacientes:

- Pacientes con antecedentes de daño renal previo o padecimiento de cualquier xx enfermedad renal crónica.
- Pacientes con antecedentes de tratamiento Aminoglucósido o cualquier otra droga nefrotóxica en los últimos dos meses antes del tratamiento actual.
- Pacientes con estados patológicos que pudieran comprometer su función renal durante el tratamiento, tales como Sepsis, Deshidratación o estados patológicos crónicos como DPC III, Leucemias, Anemia Severa; así como cualquier patología del tracto Urinario que pudieran alterar las pruebas de orina a estudiar.
- Pacientes que al momento de la investigación estuvieran siendo tratados por patología renal.
- Uso combinado de otras drogas nefrotóxicas como Meticilina, Clindamicina o Cefalosporinas, o drogas que pudieran potencializar el efecto tóxico del aminoglucósido como diuréticos.

Evaluada estos parámetros en cada uno de los pacientes, se tomaron un total de Ochenta (80) pacientes, de ambos sexos y que estuvieran siendo tratados con alguno de los aminoglucósidos antes mencionados a dosis usuales para su edad y/o peso, por un período no menor de siete días y sin que la dosis del medicamento variara en ningún momento.

Escogiendo pacientes en forma sistemática, se trató de tomar igual número de pacientes para cada aminoglucósido estudiado, igual número de cada sexo y tratando de cubrir todas las edades entre dos meses y doce años.

A cada uno de estos pacientes, se les tomó exámenes de sangre (por venopunción) para la determinación de Creatinina Sérica y examen de orina simple para la determinación de Proteinuria, Glucosuria y/o Cilindrouria. Ambos exámenes se tomaron al inicio del tratamiento, a los 3, 5 y 7 días de trata-

miento. La Creatinina Sérica fue determinada por método espectrofotométrico en mg/dl por el método modificado de Folin y Wu, Hoffman y Petters. Los valores de normalidad de esta prueba van desde 0.5 - 1.3 mg/dl con una variación de ± 0.18 mg/dl. En cada muestra de orina, se investigó la presencia de Proteínas, Glucosa y/o Cilindros granulosos. Para las dos primeras se usó cinta reactiva para urianálisis simple (Multistix) midiendo ambas variables en Cruces según lo indica la escala colorimétrica de la tabla de resultados, sabiendo que estas pruebas serán positivas sólo en el caso de haber cantidades anormales de Proteína o Glucosa en la orina. Los cilindros fueron buscados por examen microscópico del sedimento urinario. Todos los pacientes estudiados tuvieron normales todas las pruebas en estudio al inicio del tratamiento.

Obtenidos los resultados se tabularon en una hoja de recolección de datos para cada paciente, para el fácil manejo de los resultados al final de la investigación. Se tomaron como cambios significativos cualquiera de los siguientes parámetros:

- Aumento de 0.4 mg/dl en la Creatinina Sérica, por arriba del valor inicial.
- Aparecimiento de Dos Cruces (++) o más de Proteína en el examen de orina.
- Aparecimiento de Dos Cruces (++) o más de Glucosa en el examen de orina.
- Aparecimiento de Uno o más cilindros granulosos en el examen microscópico de sedimento urinario.

Después de tabulados todos los resultados, fueron computados en el Departamento de Computación del Instituto de Nutrición de Centro América y Panamá (INCAP), para su análisis estadístico. Los análisis usados fueron: Análisis de Varianza y Covarianza para medidas repetidas y Análisis de Tablas cruzadas con Chi Cuadrado. Los análisis de laboratorio fueron hechos en Laboratorio Particular y todos fueron realizados por la misma persona.

PRESENTACION DE RESULTADOS

En este trabajo fueron estudiados un total de 80 pacientes, 50% de sexo masculino y 50% de sexo femenino, entre las edades de dos meses a doce años. Las edades predominantes fueron de dos meses a cuatro años con un total de 62 pacientes, 77.5% de la población total estudiada (Tabla No. 1)

De los 80 pacientes estudiados, 32.5% presentaron alguna alteración en las pruebas evaluadas, 17.5% de sexo masculino y 15.0% de sexo femenino (Tabla No. 3). La distribución por edades de los pacientes que presentaron alteraciones fue proporcional al número de pacientes para cada grupo etáreo, estando la mayoría entre dos meses y cuatro años con un 77% (Tabla No. 2).

De las pruebas evaluadas, 22 pacientes (27.5%) presentaron elevación significativa de la Creatinina Sérica; 26 pacientes (32.5%) presentaron Proteinuria y Cilindrouria y ningún paciente presentó Glucosuria (Tabla No. 4).

En el estudio fueron incluidos cuatro Aminoglucósidos: Sulfato de Gentamicina con 27.5% de la población, Sulfato de Sisomicina con 28.8% de la población, Sulfato de Amikacina con 26.1% de la población y Sulfato de Kanamicina con 17.6% de la población. Los cambios presentados por cada uno de los diferentes Aminoglucósidos, fueron similares y proporcionales al número de pacientes para cada grupo e igual para ambos sexos (Tablas No. 5 y 6).

En la Tabla No. 7 podemos evaluar el comportamiento de los valores de Creatinina Sérica, observando un incremento en los días cinco y siete del tratamiento; el incremento promedio en los pacientes que presentaron alteración de la Creatinina Sérica fue de 0.5 mg/dl. Del 27.5% de pacientes que presentaron elevación en la Creatinina Sérica, 26.25% la presentaron al séptimo día de tratamiento y solamente un 1.25% la presentó al quinto día (Tabla No. 10).

El aparecimiento de Proteína en orina se inició al tercer día de tratamiento, encontrando elevación significativa al quinto día de tratamiento en 28.75% de los pacientes, cambio que persistió invariable, encontrándose 32.5% de pacientes con proteinuria al séptimo día de tratamiento (Tablas No. 8 y 10). Los pacientes que presentaron Cilindrouria, 50% lo hicieron al quinto día y 50% al séptimo día de tratamiento (Tablas No. 9 y 10).

En las alteraciones observadas en la Creatinina Sérica no hubo cambios significativos entre edad, sexo y tipo de tratamiento ($F = 0.9$). La inter-

acción entre Clase de Tratamiento-tiempo no fue significativa ($F = 0.36$); sin embargo, si se observó una correlación significativa entre el tiempo de tratamiento y cambios observados ($F = 43.62$), estos resultados fueron obtenidos por Análisis de Varianza y Covarianza.

Los resultados analíticos para Proteinuria y Cilindrouria son muy similares, como podemos observar en las pruebas de Chi-cuadrado y Probabilidad mostradas en las tablas No. 11 y 12, indicando que solamente el tiempo de tratamiento y no el tipo de medicamento, guardan relación con los cambios observados (resultados obtenidos por análisis de Tablas Cruzadas con Chi-Cuadrado).

TABLA No. 1
TOTAL DE PACIENTES ESTUDIADOS
POR EDAD Y SEXO

EDAD AÑOS	SEXO		TOTAL	%
	M	F		
2m - 2a	26	23	49	61.3
2a - 4a	5	8	13	16.2
4a - 6a	2	3	5	6.3
6a - 8a	2	0	2	2.5
8a - 10a	4	3	7	8.7
10a - 12a	1	3	4	5.0
TOTAL	40	40	80	100%

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes pediátricos de los hospitales General San Juan de Dios y Amatitlán durante Marzo y Abril de 1984.

TABLA No. 2

TOTAL DE PACIENTES QUE PRESENTARON ALTERACIONES
POR EDAD Y SEXO

EDAD AÑOS	CON ALTERACION		TOTAL	%
	M	F		
2m - 2a	8	8	16	61.5
2a - 4a	2	2	4	15.5
4a - 6a	0	1	1	3.8
6a - 8a	0	0	0	0.0
8a - 10a	3	0	3	11.5
10a - 12a	1	1	2	7.7
TOTAL	14	12	26	100%

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes pediátricos de los hospitales General San Juan de Dios y Amatitlán durante Marzo y Abril de 1984.

TABLA No. 3

RELACION PORCENTUAL ENTRE TOTAL DE PACIENTES
Y PACIENTES CON ALTERACION

	TOTAL	CON ALTERACION		TOTAL
		M	F	
No. de Pacientes	80	14	12	26
%	100%	17.5%	15.0%	32.5%

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes pediátricos de los hospitales General San Juan de Dios y Amatitlán durante Marzo y Abril de 1984.

TABLA No. 4
NUMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES CON ALTERACION
EN CADA UNA DE LAS PRUEBAS ESTUDIADAS

	TOTAL	CREATININA ALTERADA	ORINA		
			PROTEINURIA	GLUCOSURIA	CILINDRURIA
No. de Pacientes	80	22	26	0	26
%	100	27.5	32.5	0	32.5

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes pediátricos de los hospitales General San Juan de Dios y Amatitlán durante Marzo y Abril de 1984.

TABLA No. 5
MEDICAMENTOS USADOS, NUMERO Y PORCENTAJE TOTAL
Y CON ALTERACIONES CON CADA MEDICAMENTO

MEDICAMENTO	No. DE PTES. ESTUDIADOS				CON ALTERACION			
	M	F	TOTAL	%	M	F	TOTAL	%
S. GENTAMICINA	11	11	22	27.5	4	4	8	10.0
S. SISOMICINA	12	11	23	28.8	4	4	8	10.0
S. AMIKACINA	10	11	21	26.1	3	3	6	7.5
S. KANAMICINA	7	7	14	17.6	2	2	4	5.0
TOTALES	40	40	80	100.0	13	13	26	32.5

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes pediátricos de los hospitales General San Juan de Dios y Amatitlán, durante Marzo y Abril de 1984.

TABLA No. 6

NUMERO Y PORCENTAJE DE PACIENTES CON ALTERACIONES
EN CADA UNA DE LAS PRUEBAS ESTUDIADAS SEGUN MEDICAMENTO

MEDICAMENTO	No. PTES	CREATININA ALTERADA	PROTEINURIA	ORINA GLUCOSURIA	CILINDROURIA
S. GENTAMICINA	22	7	8	0	8
S. SISOMICINA	23	6	8	0	8
S. AMIKACINA	21	6	6	0	6
S. KANAMICINA	14	3	4	0	4
TOTALES	80	22	26	0	26
%	100	27.5	32.5	0	32.5

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes pediátricos de los hospitales General San Juan de Dios y Amatitlán, durante Marzo y Abril de 1984.

TABLA No. 7

VALORES DE CREATININA ENCONTRADOS
SEGUN TIEMPO DE TRATAMIENTO

CREATININA SERICA mg/dl	DIAS DE TRATAMIENTO			
	1	3	5	7
0.1 - 0.3	9	9	7	4
0.4 - 0.6	56	43	31	32
0.7 - 0.9	15	27	37	20
1.0 - 1.2	0	1	5	19
1.3 - 1.5	0	0	0	5
TOTALES	80	80	80	80

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes pediátricos de los hospitales General San Juan de Dios y Amatitlán durante Marzo y Abril de 1984.

TABLA No. 8

DETERMINACION DE PROTEINA EN ORINA
SEGUN TIEMPO DE TRATAMIENTO

TIEMPO DE TRATAMIENTO	PROTEINA EN ORINA			
	NEGATIVO	+	++	+++
1 DIA	80	0	0	0
3 DIAS	65	14	1	0
5 DIAS	55	2	23	0
7 DIAS	49	6	20	5

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes pediátricos de los Hospitales General San Juan de Dios y Amatlán durante Marzo y Abril de 1984.

TABLA No. 9

DETERMINACION DE CILINDROS EN ORINA
SEGUN TIEMPO DE TRATAMIENTO

TIEMPO DE TRATAMIENTO	CILINDROS EN ORINA	
	POSITIVO	NEGATIVO
1 DIA	0	80
3 DIAS	0	80
5 DIAS	13	67
7 DIAS	26	54

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes pediátricos de los Hospitales General San Juan de Dios y Amatlán durante Marzo y Abril de 1984.

TABLA No. 10

APARECIMIENTO DE CAMBIOS SIGNIFICATIVOS EN ORINA Y LA CREATININA SERICA SEGUN TIEMPO DE TRATAMIENTO

TIEMPO DE TRATAMIENTO	CAMBIOS SIGNIFICATIVOS			
	CREATININA SERICA		ORINA	
			PROTEINURIA	CILINDROURIA
1 DIA	0	0.00%	0	0.00%
3 DIAS	0	0.00%	1	1.25%
5 DIAS	1	1.25%	23	28.75%
7 DIAS	21	26.25%	2	2.50%
TOTALES	22	27.50%	26	32.50%

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes pediátricos de los Hospitales General San Juan de Dios y Amatlán durante Marzo y Abril de 1984.

TABLA No. 11
RESULTADOS TOTALES Y PORCENTUALES DE PROTEINA EN ORINA
SEGUN TIEMPO Y CLASE DE MEDICAMENTO

DIAS DE TRATAMIENTO	MEDICAMENTO				TOTALES	CHI-CUADRADO/ PROBABILIDAD
	GENTAMICINA	SISOMICINA	AMIKACINA	KANAMICINA		
DIA 1 / POS NEG	0 22	0 23	0 21	0 14	0 80	0.0% 100.0%
DIA 3 / POS NEG	0 22	1 22	0 21	0 14	1 79	1.3% 98.8%
DIA 5 / POS NEG	8 14	7 16	5 16	4 10	24 56	30.0% 70.0%
DIA 7 / POS NEG	8 14	8 15	6 15	4 10	26 54	32.5% 67.5%
						2.5096/ .477
						.8231/ .845
						.4506/ .929

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes de los Hospitales General San Juan de Dios y Amatlán, durante Marzo y Abril de 1984.

TABLA No. 12
RESULTADOS TOTALES Y PORCENTUALES DE CILINDROS EN ORINA
SEGUN TIEMPO Y CLASE DE MEDICAMENTO

DIAS DE TRATAMIENTO	MEDICAMENTO				TOTALES	CHI-CUADRADO/ PROBABILIDAD
	GENTAMICINA	SISOMICINA	AMIKACINA	KANAMICINA		
DIA 1 / POS	0	0	0	0	0	-
NEG	22	23	21	14	80	-
DIA 3 / POS	0	0	0	0	0	-
NEG	22	23	21	14	80	-
DIA 5 / POS	4	3	4	2	13	.3946/
NEG	18	20	17	12	67	.941
DIA 7 / POS	8	8	6	4	26	.4506/
NEG	14	15	15	10	54	.929

Fuente: Estudio prospectivo de 80 pacientes pediátricos de los Hospitales General San Juan de Dios y Amatitlán, durante Marzo y Abril de 1984.

ANALISIS Y DISCUSION DE RESULTADOS

Del total de pacientes estudiados, un 32.5% presentaron alteración significativa en alguna de las pruebas evaluadas, no hubo diferencia significativa entre el comportamiento de los diferentes Aminoglucósidos evaluados, el porcentaje de alteraciones encontradas es comparable con los reportes de varios autores, quienes reportan un 30% de nefrotoxicidad en un grupo como el usado en este estudio (13,16,20,30,33,34). No se estudiaron grupos etéreos heterogéneos, sin embargo, los cambios encontrados fueron proporcionales al número de pacientes de cada grupo y para cada medicamento, por lo que la edad no fue factor determinante en los resultados, tal como lo describen Cowan y Faden quienes en sus investigaciones no encontraron cambios significativos entre edades (10,12).

Ambos sexos fueron afectados igualmente, de los pacientes con cambios, 17.5% fueron masculinos y 15.0% fueron femeninos, demostrando por análisis estadístico, que la correlación entre Edad y Sexo y cambios ocurridos no fue significativa ($F = 0.9$), hecho comparable con los estudios realizados por Bennett, quien afirma que no existe diferencia entre sexos en cuanto a nefrotoxicidad por Aminoglucósidos se refiere (5).

Como podemos observar, a pesar de que el grupo estudiado no es de distribución normal, las variables edad, sexo y tipo de medicamento utilizado, no muestran correlación significativa respecto a los cambios ocurridos ($F = 0.36$), según se comprobó estadísticamente. Con ésto descartamos las variables que en algún momento hubieran podido afectar los resultados, quedando únicamente el problema entre Tiempo de Tratamiento Aminoglucósido vs. cambios en la función renal, en donde sí se encontró una alta correlación ($F = 43.62$). Esto indica que el tiempo de tratamiento sí influye en el apareamiento de cambios en la función renal.

De las pruebas estudiadas observamos que proteinuria, fue el primer hallazgo encontrado, alterándose significativamente desde el quinto día de tratamiento (28.75% de la población). Todos los pacientes que presentaron alteración de la Creatinina Sérica, presentaron antes Proteinuria y ésta se mantuvo invariable hasta el final del período estudiado; así también en los pacientes que presentaron Cilindrouria, el 50% apareció al mismo tiempo que la proteinuria y 50% dos días después. Con estos datos podríamos decir que la

Proteinuria fue una prueba significativa para este trabajo, esperándose que ésta se altere desde el quinto día de tratamiento.

El 16.25% de los pacientes presentaron Cilindrouria al mismo tiempo que la proteinuria y 16.25% dos días después junto con la elevación de Creatinina Sérica. El 85% de los pacientes con Cilindrouria presentaron también alteración de Creatinina Sérica y todos los pacientes con Cilindrouria presentaron antes o al mismo tiempo Proteinuria. Esto nos indica que la Cilindrouria (aparecimiento de cilindros granulosos) también fue una prueba significativa en este trabajo.

Estos resultados son comparables con la descripción que hace McCracken en 1978 diciendo que la nefrotoxicidad de la gentamicina se manifiesta primero por Proteinuria, seguida de Hematuria Cilindrouria, disminución en la aclaramiento renal y por último retención de cuerpos nitrogenados (30).

Por último, tal como se mencionó anteriormente, se observó la elevación de la Creatinina Sérica al séptimo día de tratamiento en un 26.25% de la población, comparable con los estudios de otros autores, en los que se da como promedio de alteración de la creatinina sérica 5 - 7 días después de iniciado el tratamiento (9,11,13,22,29). Lo importante es observar que en todos los pacientes en quienes se alteró la Creatinina Sérica, hubo antes aparecimiento de Proteína o Cilindros en orina. Tal como lo describe Cronin en 1979, es de esperarse que los pacientes tratados con Aminoglucósidos presenten antes que la elevación nitrogenada, alteraciones secundarias a Daño Tubular (9), lo cual fue cierto para este trabajo.

CONCLUSIONES

- 1.- Todos los Aminoglucósidos evaluados presentaron igual comportamiento - en cada una de las pruebas evaluadas, sin presentar diferencia en cuanto a capacidad de poder producir alteraciones en tiempo o intensidad.
- 2.- La edad y el sexo no fueron factores significativos en la población - que presentó alteraciones en cualquiera de las pruebas evaluadas.
- 3.- En pacientes tratados con Aminoglucósidos, se espera que la Creatinina Sérica empiece a alterarse al séptimo día de tratamiento, aún sin presentar valores anormales.
- 4.- En los pacientes tratados con Aminoglucósidos, las alteraciones secundarias a daño tubular, aparecen antes de que se inicie la elevación en la Creatinina Sérica.
- 5.- La proteinuria fue el primer cambio observado en pacientes tratados - con Aminoglucósidos, alterándose significativamente al quinto día de tratamiento.
- 6.- La Cilindrouria fue el segundo cambio observado en pacientes tratados con Aminoglucósidos, encontrándose que puede aparecer al quinto o séptimo día de tratamiento.
- 7.- El 85% de los pacientes que presentaron Proteinuria al quinto o séptimo día de tratamiento, presentaron luego elevación significativa en la Creatinina Sérica, y 100% de estos pacientes presentaron también Cilindrouria, lo que muestra que es una prueba significativa.
- 8.- El 85% de los pacientes que presentaron Cilindrouria al quinto o séptimo día de tratamiento presentaron también alteración en la Creatinina Sérica. Siempre que hubo Cilindrouria, ésta fue precedida y/o acompañada de proteinuria, lo que muestra que también es una prueba significativa.
- 9.- La Glucosuria medida por medio de cinta reactiva para urianálisis simple fue un mal parámetro para evaluar nefrotoxicidad.

RECOMENDACIONES

- Considerar que los aminoglucósidos son antibióticos potencialmente nefrotóxicos. Todo paciente tratado con cualquiera de estos antibióticos, debe ser controlado periódicamente desde el primer día de tratamiento en busca de alteraciones de su función renal.
- Siempre que se inicie un tratamiento Aminoglucósido, hacer inicialmente determinación de Creatinina Sérica y examen simple de orina para tener un parámetro comparativo para pruebas posteriores.
- Se sugiere el uso de urianálisis simple para la determinación de proteinuria y/o cilindrouria para el control periódico de los pacientes tratados con aminoglucósidos ya que mostraron ser significativas y son de fácil acceso al médico. No se menosprecia la importancia de las determinaciones seriadas de creatinina sérica.
- Darle siempre la importancia que se merece el hallazgo de proteinuria y/o cilindrouria, aunque el valor de creatinina sérica sea normal.

RESUMEN

El efecto del tratamiento aminoglucósido sobre la función renal, fue evaluado en 80 pacientes pediátricos, durante un período de siete días.

Se encontró que un 32.5% de los pacientes, presentaron proteinuria - como primer cambio, ésta apareció desde el quinto día de tratamiento y persistió hasta el final del período estudiado. El segundo cambio en orden de frecuencia fue cilindrouria que apareció también en el 32.5% de la población con la diferencia de que el 50% de los pacientes la manifestaron al quinto día y 50% al séptimo día. Los pacientes que presentaron cilindrouria fueron los mismos que habían presentado proteinuria. La creatinina sérica se alteró en 27.5% de la población, apareciendo hasta el séptimo día de tratamiento

La alteración de creatinina sérica fue precedida de proteinuria y cilindrouria en todos los pacientes. Los análisis estadísticos mostraron que no existe diferencia significativa entre edad, sexo y tipo de aminoglucósido utilizado. Los cuatro aminoglucósidos evaluados se comportaron en igual forma. Sin embargo, la correlación entre tiempo de tratamiento y apareamiento de alteraciones sí fue significativa. Estos cambios sugieren que las alteraciones secundarias a daño tubular como proteinuria y cilindrouria, aparecen antes de que se manifieste alteración en la creatinina sérica, por lo que podemos decir que el uso de estas pruebas puede ser de gran ayuda para el control de los pacientes tratados con aminoglucósidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Appel, G.B., et al. The nephrotoxicity of antimicrobial agents (first of three reports). N Engl J Med 1977, Mar 24; 296(12):663-70
- 2.- Appel, G.B., et al. The nephrotoxicity of antimicrobial agents (second of three reports). N Engl J Med 1977, Mar 31; 296(13):722-8
- 3.- Arant, B.S. Jr. Developmental patterns of renal functional maturation compared in the human neonate. J Pediatr 1978, May; 92(5):705-12
- 4.- Bennett, W.M., et al. Pathogenesis of renal failure due to aminoglycosides and contrast media used in roentgenography. Am J Med 1980, Jan; 69(1):767-74
- 5.- Bennett, W.M., et al. Sex-related differences in the susceptibility of rats to gentamicin nephrotoxicity. J Infect Dis 1982, March; 145(3):370-3
- 6.- Bobrow, S.N., et al. Anuria and acute tubular necrosis associated with gentamicin and cephalotin. JAMA 1972, Dec 18; 222(12):1546-7
- 7.- Cami, J., et al. Evaluation of urinary elimination of N-acetyl-B-glucosaminidasa in healthy volunteers treated with dibekacin or gentamicin. Antimicrob Agents Chemother 1982, Jan; 21(6):1013-5
- 8.- Castillo Armas, E. Reacciones adversas a drogas. Tesis (Médico y Cirujano)-Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1979. 66p.
- 9.- Cronin, R.E. Aminoglycoside nephrotoxicity; pathogenesis and prevention. Clin Nephrol 1979, May; 11(5):251-6
- 10.- Cowan, R.H., et al. Pathophysiologic evidence of gentamicin nephrotoxicity in neonatal puppies. Pediatr Res 1980, Nov; 14(11):1204-11
- 11.- Emmerson, A.M., et al. Nephrotoxicity with gentamicin or amikacin. Lancet 1980, Jan 12; 1(8159):96-8
- 12.- Faden, H., et al. Renal and auditory toxic effects of amikacin in children. Am J Dis Child 1982, Mar; 136(3):223-5
- 13.- Falco, F.G., et al. Nephrotoxicity of aminoglycosides and gentamicin. J Infect Dis 1979, Sep; 119(9):406-9
- 14.- French, M.A., et al. Amikacin and gentamicin accumulation, pharmacokinetics and nephrotoxicity in critically ill patients. Antimicrob Agents Chemother 1981, Jan; 19(1):147-52
- 15.- Fuquay, D., et al. Management of neonatal gentamicin oversodage. J Pediatr 1981, sep; 99(3):718-26

- 16.- Gabriel, R. Nephrotoxicity of aminoglycosides. Lancet 1982, Aug 21; 2(8295):442-3
- 17.- Ginsburg, D.S., et al. Renal glycosuria due to gentamicin in rabbits. J Infect Dis 1976, Aug; 134(2):119-22
- 18.- Greenhill, A., et al. Laboratory evaluation of renal function. Pediatr Clin North Am 1976, Nov; 23(4):661-79
- 19.- Keys, T.F., et al. Renal toxicity during therapy with gentamicin or tobramycin. Mayo Clin Proc 1981, Sept; 56(9):556-9
- 20.- Koufman, J. Toxicity of gentamicin and kanamicin. N Eng J Med 1980, Oct; 303(17):1002-3
- 21.- Kumin, G.D. Clinical nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin. A prospective study. JAMA 1980, Oct 17; 244(16):1808-10
- 22.- Leonard, A., et al. Necrosis tubular aguda, fisiopatología y tratamiento. Clínicas Médicas de Norte América 1981, Enero; 64(1):145-59
- 23.- Luft, F.C., et al. Comparative nephrotoxicity of aminoglycoside antibiotics in rats. J Infect Dis 1978, Oct; 138(4):541-5
- 24.- Luft, F.C., et al. Comparative effects of tobramycin and gentamicin on glomerular ultrastructure. J Infect Dis 1980, Dec; 142(6):910-14
- 25.- Luft, F.C., et al. Renal parenchymal accumulation of aminoglycoside antibiotics in rats. J Infect Dis 1974, Dec; 130(6):656-9
- 26.- Mana, J.R., et al. Aminoglycoside nephrotoxicity. Lancet 1982, Aug 21; 2(8295):442-5
- 27.- Mana, J.R., et al. Aminoglycoside nephrotoxicity. Lancet 1982, Sept 11; 2(8298):613-15
- 28.- Matuschak, G.M. Comparison of nephrotoxicity of tobramycin and gentamicin. JAMA 1981, Aug 7; 246(6):622-3
- 29.- Merle, A., et al. The aminoglycosides. In: Goodman Gilman, A., Goodman, L.S. and Gilman, A. Eds. The pharmacological basis of therapeutics 6th ed. New York, Mc Millan, 1980. 1843p. (pp. 1162-79)
- 30.- Mc Cracken, G.H., et al. Antimicrobial therapy in infants and children. J Pediatr 1978, Sept; 93(3):337-77
- 31.- Patel, V.F., et al. Enzymuria in gentamicin-induced kidney damage. Antimicrob Agents Chemother 1975, Mar; 7(3):364-9
- 32.- Plamp, C.E., et al. The influence of dosage regimen on experimental gentamicin nephrotoxicity: dissociation of peak serum levels from renal failure. J Infect Dis 1979, Oct; 140(4):576-80
- 33.- Plaut, M.E. Nephrotoxicity with gentamicin or amikacin. Lancet 1979, Sept 8; 2(8141):526-7

- 34.- Rankin, L.I., et al. Comparative nephrotoxicities of dibekacin, amikacin and gentamicin in a rat model. Antimicrob Agents Chemother 1980, Dec; 18(6):983-5
- 35.- Ristuccia, A.M., et al. The aminoglycosides. Med Clin North Am 1982, Jan; 66(1):303-12
- 36.- Rodas Mejía, Carlos R. Interacción Medicamentosa; análisis de 300 pacientes del departamento de medicina del Hospital Militar. Tesis (Médico y Cirujano)- Universidad de San Carlos, Facultad de Ciencias Médicas. Guatemala, 1981. 48p.
- 37.- Schentag, J.J., et al. Urinary casts as an indicator of renal tubular damage in patients receiving aminoglycosides. Antimicrob Agents Chemother 1979, Oct; 16(4):468-74
- 38.- Schentag, J.J., et al. Aminoglycoside nephrotoxicity: comparative assessment in critically ill patients. J Med 1979, Mar; 10(4):257-66
- 39.- Schentag, J.J., et al. Gentamicin tissue accumulation and nephrotoxic reactions. JAMA 1978, Nov 3; 240(19):2067-9
- 40.- Schwartz, G.J., et al. Plasma creatinine and urea concentration in children, normal values for age and sex. J Pediatr 1976, May; 88(5):828-30
- 41.- Smith, C., et al. Double-blind comparison of the nephrotoxicity and auditory toxicity of gentamicin and tobramycin. N Eng J Med 1980, May 15; 302(20):1106-9
- 42.- Smith, C., et al. Controlled comparison of amikacin and gentamicin. N Eng J Med 1977, Feb 18; 296(7):349-53
- 43.- Stroo, W.E., et al. Enzyme of renal origin in urine as an indicator of nephrotoxicity. Toxicol Appl Pharmacol 1972, Jun 39(1):423-7
- 44.- Trollfors, B., et al. Quantitative nephrotoxicity of gentamicin in non toxic doses. J Infect Dis 1980, Mar; 141(3):306-9
- 45.- Williams, A., et al. The aminoglycosides. Mayo Clin Proc 1983, Jan; 58(1):99-102
- 46.- Williams, P.D., et al. Gentamicin nephrotoxicity I. acute biochemical correlates in rats. Toxicol Appl Pharmacol 1981, Nov; 61(2):243-51
- 47.- Williams, P.D., et al. Gentamicin Nephrotoxicity II. plasma membrane changes. Toxicol Appl Pharmacol 1981, Nov; 61(2):243-51
- 48.- Yuer, L. Nephrotoxicity of methicillin/aminoglycoside. Lancet 1978, Dec 16; 2(8103):1314-15

CENTRO DE INVESTIGACIONES DE LAS CIENCIAS
DE LA SALUD
(C I C S)

CONFORME:

Dr. DAVID PRADO COHRS.

ASESOR.

Héctor David F. Prado Cohrs
MEDICO Y CIRUJANO
Colegiado 4170

SATISFECHO:

Dr. OSCAR CORDON CASTANEDA

REVISOR.

APROBADO:

DIRECTOR DEL CICS

IMPRIMASE:

Dr. Mario René Moreno Cámara
DECANO
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS.
U S A C .

Guatemala, 25 de Mayo de 1984

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

U S A C

CICLO LECTIVO 1984

DECANO 87-88

Dr. Mario René Moreno Cámara

GUATEMALA, G. A.

Los conceptos expresados en este trabajo
son responsabilidad únicamente del Autor.
(Reglamento de Tesis, Artículo 44).